

# SAPHO (sinovitis, akne, pustuloza, hiperostoza i osteitis) sindrom

---

Krmpotić, Korina

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:425610>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-29**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU MEDICINSKI FAKULTET**

**Korina Krmpotić**

**SAPHO**

**(sinovitis, akne, pustuloza, hiperostoza i osteitis)**

**sindrom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Porina Perića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023/2024.

**Popis kratica:**

AA – amiloid A

ADAM5 – ADAM metallopeptidase domain 5

ANA – antinuklearna protutijela

anti-CCP – anticiklička citrulinirana peptidna protutijela

CRMO – kronični rekurentni multifokalni osteomijelitis

CRP – C-reaktivni protein

CSF2RA – colony stimulating factor 2 receptor subunit alpha

CT – kompjuterizirana tomografija

DISH – difuzna idiopatska skeletna hiperostoza

DMARD – disease-modifying antirheumatic drugs (antireumatski lijekovi koji modificiraju bolest)

FDG-PET/CT – pozitronska emisijska tomografija s 2-deoksi-2-[fluor-18]fluor-D-glukozom integriranom s kompjuteriziranom tomografijom

FoxO1 – forkhead box protein O1

HLA-A26 – humani leukocitni antigen A26

HLA-B27 – humani leukocitni antigen B27

HLA-B39 – humani leukocitni antigen B39

HLA-B61 – humani leukocitni antigen B61

IBD – inflammatory bowel disease (upalna bolest crijeva)

Ig - imunoglobulin

IL – interleukin

LPIN2 – lipin 2

MEGF6 – multiple EGF like domains 6

MR – magnetska rezonancija

NF- $\kappa$ B - nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NOD2 – nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2

NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drugs (nesteroidni protuupalni lijekovi)

p53 – tumor protein 53

PET – pozitronska emisijska tomografija

PPHS – pustulo-psorijatični hiperostotski spondiloarthritis

PPP – palmoplantarna pustuloza

PsA – psorijatični artritis

PSTPIP2 – proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 2

SAPHO – sinovitis, akne, pustuloza, hiperostoza i osteitis

SpA – spondiloartritis

Th17 – T helper 17 cells (T17 pomagačke stanice)

TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor alpha (čimbenik nekroze tumora alfa)

## Sadržaj:

<b>1. SAŽETAK</b>	
<b>2. SUMMARY</b>	
<b>3. UVOD</b> .....	1
<b>4. SAPHO (SINOVITIS, AKNE, PUSTULOZA, HIPEROSTOZA I OSTEITIS) SINDROM</b> .....	2
4.1. Epidemiologija.....	2
4.2. Etiopatogeneza.....	3
4.3. Klinička slika.....	8
4.4. Dijagnostika.....	15
4.5. Diferencijalna dijagnostika.....	17
4.6. Liječenje.....	19
4.7. Prognoza.....	21
<b>5. ZAHVALE</b> .....	23
<b>6. LITERATURA</b> .....	24
<b>7. ŽIVOTOPIS</b> .....	33

## 1. SAŽETAK

### **SAPHO (sinovitis, akne, pustuloza, hiperostoza i osteitis) sindrom**

**Korina Krmpotić**

SAPHO-sindrom, kratica za sinovitis, akne, pustulozu, hiperostoza i osteitis, predstavlja izazovan kronični upalni poremećaj koji prvenstveno zahvaća kosti, zglobove i kožu. Ovo stanje karakteriziraju različite kliničke manifestacije, uključujući bolne, otečene zglobove i različita kožna izbijanja. Složenost SAPHO-sindroma leži u njegovim različitim simptomima i preklapanju s drugim bolestima, što dijagnozu i liječenje čini posebno izazovnim. Točan uzrok SAPHO-sindroma ostaje nepoznat, ali vjerojatno uključuje genetske čimbenike i imunološki odgovor koji pokrene *Cutibacterium acnes*. SAPHO-sindrom je često neprepoznat, jer njegove kožne manifestacije mogu biti blage ili potpuno odsutne. Zbog složene anatomije često zahvaćenih područja, kao što je prednji zid prsnog koša, točna dijagnoza zahtijeva integrirani pristup korištenjem različitih modaliteta radiološkog prikazivanja. Iako ne postoji standardni protokol liječenja za SAPHO-sindrom zbog njegove rijetkosti, koristi se nekoliko terapijskih opcija temeljenih na simptomatskom olakšanju i mišljenju stručnjaka; NSAIDi i analgetici su prva linija liječenja SAPHO-sindroma, iako su često potrebni dodatni lijekovi. Kortikosteroidi nude brzo olakšanje, ali se preporučuju samo za kratkotrajnu upotrebu kako bi se izbjegle nuspojave. Za dugotrajne i uporne simptome koriste se DMARD lijekovi. U rezistentnim slučajevima učinkoviti su TNF-inhibitori poput infliksimaba i drugih bioloških lijekova koji ciljaju IL-1 i IL-17. Bisfosfonati pomažu u upravljanju osteitisom zbog svojih protuupalnih učinaka na kosti. Liječenje često zahtijeva prilagodbu kako bi se učinkovito riješili i koštano-zglobni i kožni simptomi, što potencijalno uključuje i kombiniranje sistemnih lijekova za kožu i imunosupresiva za zglobove. Zbog kronične prirode SAPHO-sindroma, potrebna je kontinuirana prilagodba liječenja temeljena na odgovoru pacijenta i aktivnosti bolesti. Interdisciplinarna suradnja neophodna je za optimizaciju ishoda i poboljšanje kvalitete života pacijenata.

**Ključne riječi:** SAPHO-sindrom, kronični upalni poremećaj, imunološki odgovor, dijagnostički izazovi, mogućnosti liječenja

## 2. SUMMARY

### **SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis) syndrome**

**Korina Krmpotić**

SAPHO syndrome, an abbreviation for synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis, represents a challenging chronic inflammatory disorder that primarily affects the bones, joints, and skin. This condition is characterized by diverse clinical manifestations, including painful, swollen joints, and varying skin eruptions. The complexity of SAPHO syndrome lies in its varied symptoms and the overlap it shares with other diseases, making diagnosis and treatment particularly challenging. The exact cause of SAPHO syndrome remains unknown, but may involve genetic factors and an immune response possibly triggered by *Cutibacterium acnes*. SAPHO syndrome is often underrecognized, as its skin manifestations can be mild or entirely absent. Due to the complex anatomy of commonly affected areas like the anterior chest wall, accurate diagnosis requires an integrated approach using multiple imaging modalities. While there is no standard treatment protocol for SAPHO syndrome due to its rarity, several therapeutic options are utilized based on symptomatic relief and expert opinion; NSAIDs and analgesics are the initial treatments for SAPHO syndrome, though they often need additional therapies. Corticosteroids offer quick relief but are only recommended for short-term use to avoid side effects. For persistent symptoms, DMARDs are used. In resistant cases, TNF-inhibitors like infliximab and other biologics targeting IL-1 and IL-17 are effective. Bisphosphonates help manage osteitis due to their anti-inflammatory effects on bone. Treatment often needs customization to address both osteoarticular and cutaneous symptoms effectively, potentially combining systemic medications for skin and immunosuppressants for joint involvement. Due to its chronic nature, SAPHO syndrome requires ongoing adjustments in treatment based on patient response and disease activity. Interdisciplinary cooperation is essential for optimizing outcomes and improving patient quality of life.

**Key words:** SAPHO syndrome, chronic inflammatory disorder, immune response, diagnostic challenges, treatment options



### 3. UVOD

SAPHO-sindrom je rijetki upalni poremećaj kostiju, zglobova i kože koji je prvi put opisan kao sindrom 1987. godine (1). Naziv je dobio prema prisutnosti sinovitisa, akni, pustuloze, hiperostoze i osteitisa kod oboljelih pacijenata. U početku sindrom je označavao samo akne, pustulozu, hiperostoza i osteitis, a kasnije mu je nadodan i sinovitis, što je istaknulo upalnu prirodnu sindroma. Dijagnostika ovog sindroma vrlo je izazovna zbog svoje rijetkosti i raznolikih simptoma koji ga čine. Dermatološki i zglobni simptomi često se ne pojavljuju istodobno što dodatno otežava dijagnozu. Kroz godine, za ovaj sindrom su se koristili različiti nazivi, kao sternokostoklavikularna hiperostoza, spondiloartropatija povezana s aknama i pustulozni artroosteitis (1–3). Raznoliki simptomi ovog sindroma često se preklapaju s drugim bolestima kao što su spondiloartritis (SpA) i psorijatični artritis (PsA), što otežava klasifikaciju (4). Unatoč sličnostima s navedenim stanjima, SAPHO-sindrom se smatra zasebnim entitetom zbog jedinstvenih kliničkih i radioloških obrazaca. SAPHO-sindrom pretežno pogađa žene srednje dobi i najčešće se prijavljuje u zapadnoj i sjevernoj Europi i istočnoj Aziji, što ukazuje na potencijalne geografske ili genetske čimbenike koji utječu na njegovu prevalenciju (5). U 21. stoljeću došlo je do ponovnog porasta interesa za SAPHO-sindrom zbog novih spoznaja o njegovom liječenju i patogenezi. Napredak je potaknuo dolazak novih ciljanih terapijskih pristupa u medicini, kao što su biološki lijekovi poput TNF-inhibitora. Liječenje SAPHO-sindroma zahtijeva integrirani pristup koji uključuje više modaliteta radiološkog prikazivanja kako bi se osigurala točna dijagnoza i izbjegle pogreške. Strategije liječenja često se moraju prilagoditi kako bi se učinkovito riješili i koštano-zglobni i kožni simptomi. Ovaj sveobuhvatni pristup naglašava važnost kontinuiranog istraživanja i interdisciplinarnе suradnje kako bi se optimizirali rezultati i poboljšala kvaliteta života pacijenata s ovim složenim stanjem (6).

## **4. SAPHO (SINOVITIS, AKNE, PUSTULOZA, HIPEROSTOZA I OSTEITIS) SINDROM**

### **Definicija**

SAPHO-sindrom je rijetki upalni poremećaj kostiju, zglobova i kože koji je prvi put opisan kao sindrom 1987. godine. Pacijenti koji boluju od ovog sindroma pate od sinovitisa, akni, pustuloze, hiperostoze i osteitisa (1).

### **4.1. Epidemiologija**

SAPHO-sindrom, zbog svoje rijetkosti, predstavlja značajan izazov u smislu epidemiološke procjene. Globalno gledano, njegova prevalencija je iznimno niska, s procjenama koje ukazuju da ne prelazi 1 slučaj na 10 000 osoba u općoj populaciji. Nekoliko čimbenika doprinosi ovoj niskoj učestalosti.

Prvo, sama priroda sindroma je takva da se teško prepoznaje što vodi u manji broj dijagnosticiranih bolesnika ili čak i u pogrešne dijagnoze. To rezultira podcjenjivanjem stvarne prevalencije ovog sindroma. Također, raznolik niz simptoma može dovesti do propuštene ili odgođene dijagnoze.

Nadalje, nepotpunost kliničke slike sindroma pridonosi složenosti epidemioloških istraživanja. SAPHO-sindrom se može manifestirati u različitim kombinacijama simptoma, a ne pokazuju svi pacijenti puni spektar kliničkih značajki koje su inicijalno opisane. Ova varijabilnost u prezentaciji gotovo u potpunosti onemogućuje točno obuhvaćanje svih slučajeva u epidemiološkim istraživanjima.

Dodatno, SAPHO-sindrom često se preklapa s drugim bolestima, posebno onima unutar spektra seronegativnih spondiloartropatija i autoimunih stanja. Ovo preklapanje dodatno komplicira dijagnozu i klasifikaciju, budući da se slične kliničke značajke mogu pripisati različitim stanjima (6,7).

Veća incidencija SAPHO-sindroma uočena je među ženama (iako kod slučajeva s teškim aknama, prevladavaju muškarci), primarno u dobi od 30 do 50 godina, iako su

dokumentirani i slučajevi koji uključuju djecu, mlade i starije odrasle osobe. Spolna nejednakost u prevalenciji bolesti naglašava složeno međudjelovanje bioloških, hormonalnih, a možda čak i sociokulturnih čimbenika koji utječu na osjetljivost na bolest.

Osim bioloških čimbenika, društveno-kulturni čimbenici također mogu igrati ulogu u promatranoj rodnoj distribuciji SAPHO-sindroma, jer, primjerice, razlike u traženju zdravstvene skrbi i medicinske pomoći, pristupu medicinskoj skrbi ili društvenim očekivanjima u pogledu izražavanja boli i prijavljivanja simptoma, mogu utjecati na stope otkrivanja bolesti i dijagnoze između spolova. Osim toga, profesionalni čimbenici ili čimbenici načina života koji prevladavaju među ženama, kao što su majčinstvo ili stresovi povezani s poslom, mogu doprinijeti razvoju ili pogoršanju bolesti (6,8–10).

#### **4.2. Etiopatogeneza**

Na etiopatogenezu SAPHO-sindroma utječu različiti čimbenici, što je čini vrlo složenom. Dok točan uzrok i dalje nije poznat, vjeruje se da je on višefaktorski i da uključuje genetske, ekološke, imunološke i zarazne elemente i njihove međusobne interakcije (11).

Genetski čimbenici:

Uočena je veza između varijacija gena i osjetljivosti na bolest, što ukazuje na genetsku predispoziciju za SAPHO-sindrom. Varijacije broja kopija gena kao što su CSF2RA, NOD2, MEGF6 i ADAM5 povezane su s povećanim rizikom za razvoj SAPHO-sindroma (8). Nedavna istraživanja otkrila su moguću uključenost specifičnih gena smještenih na kromosomu 1 i 18, osobito LPIN2, PSTPIP2 i NOD2. LPIN2 kodira lipin 2, protein za koji se zna da igra ključnu ulogu u regulaciji apoptoze (programirane stanične smrti) polimorfonuklearnih stanica, vrste bijelih krvnih stanica uključenih u imunološki odgovor tijela. Funkcija lipina 2 u modulaciji apoptoze ključna je za održavanje imunološke homeostaze i sprječavanje prekomjerne upale. Mutacije u genu LPIN2 mogu poremetiti tu ravnotežu, što za posljedicu može imati neregulirane imunološke odgovore i pojačane upalne procese karakteristične za SAPHO-sindrom. Nadalje, gen NOD2

kodira receptor za prepoznavanje uzoraka koji je uključen u otkrivanje bakterijskih peptidoglikana, komponenti bakterijskih staničnih stijenki. Nakon prepoznavanja ovih mikrobnih molekula, NOD2 aktivira proupalni faktor transkripcije nuklearni faktor kappa B (NF- $\kappa$ B), pokrećući imunološki odgovor za borbu protiv invazivnih patogena. Upravo zbog toga, mutacije u genu NOD2 mogu rezultirati nenormalnim imunološkim odgovorom, što dovodi do pretjerane upale i oštećenja tkiva. Ova neregulirana imunološka reakcija može doprinijeti razvoju i progresiji SAPHO-sindroma, što nam ukazuje na povezanost između genetskih čimbenika i imunološke disfunkcije u patogenezi bolesti (12,13). Međutim, iako su ovi geni povezani s upalnim poremećajima, kao što je kronični rekurentni multifokalni osteomijelitis (CRMO) ili psorijatični artritis, njihova izravna patogena uloga u samom SAPHO-sindromu ostaje neizvjesna. Analize transkriptoma pacijenata sa SAPHO-sindromom pružile su uvid u molekularne mehanizme koji leže u pozadini bolesti. Ove su analize otkrile pojačanu aktivnost regrutiranja neutrofila, što ukazuje na disregulirani imunološki odgovor (14). Iako specifični geni i putovi koji pokreću ovu disregulaciju imunološkog odgovora zahtijevaju daljnja istraživanja kako bi se u potpunosti razjasnila njihova uloga u patogenezi SAPHO-sindroma, nedavni uvidi u patogenezu SAPHO-sindroma istaknuli su značajnu hipotezu koja sugerira da nedostaci ili potiskivanje gena FoxO1 mogu igrati ključnu ulogu u pokretanju autoupalnog odgovora opaženog u SAPHO-sindromu. Ova teorija proizlazi iz opažanja proizašlih iz patogeneze akni, gdje je relativni nedostatak FoxO1 unutar jezgre lojnih stanica uključen u pokretanje upalnih odgovora. Slično, defekt u funkciji FoxO1 unutar koštanih stanica može doprinijeti upalnoj kaskadi koja se vidi u SAPHO-sindromu, što dokazuje njegovu povezanost s povećanom aktivnošću osteoblasta. Nadalje, utvrđeno je da FoxO1 selektivno potiče proizvodnju interleukina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), ključnog citokina uključenog u upalu. Smanjena regulacija ekspresije FoxO1 može stoga olakšati patogenima, kao što je *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), izbjegavanje napada imunološkog sustava, dopuštajući bakteriji da ostane unutar stanica kostiju i mezenhimalnih matičnih stanica i tamo stvara upalu (15).

Zarazne komponente:

Prisutnost spororastućih bakterija, posebice *Cutibacterium* (nekada *Propionibacterium*) *acnes* (bakterija koja se često nalazi na koži), moguć je pokretački čimbenik za razvoj SAPHO-sindroma. Ova bakterija je dio normalne flore kože, usne šupljine, konjunktive i vanjskog ušnog kanala i uglavnom je poznata po svojoj povezanosti s aknama. Međutim, to je također oportunistički patogen povezan s raznim postoperativnim infekcijama i infekcijama povezanim s uređajima koje zahvaćaju kosti, zglobove i druga tkiva (6). U nekim su slučajevima identificirani i drugi patogeni kao što su *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus parainfluenzae* i *Actinomyces*. Dok točna uloga u etiologiji ostaje nepoznata, antigen *C. acnes* je često identificiran u koštanim lezijama oboljelih osoba, što ukazuje na potencijalnu ulogu u pokretanju upalnog procesa i autoimunih odgovora nužnih za razvoj SAPHO-sindroma. Također, *C. acnes* može izazvati upalu koštane srži, što dovodi do limfoplazmocelularnih infiltrata i sklerozirajućeg osteomijelitisa karakterističnog za sindrom (16–18). Naime, pokazalo se da infekcije drugim patogenima, kao što je *Helicobacter pylori*, induciraju nuklearnu inaktivaciju FoxO1 u želučanim stanicama, narušavajući mehanizme autofagije. Ovo sugerira potencijalni mehanizam kojim infekcija *C. acnes* može izbjeći urođeno imunološko čišćenje i opstati unutar stanica kostiju, održavajući kroničnu upalu u SAPHO-sindromu. Tako bi terapijske strategije usmjerene na pojačavanje autofagije, kao što je uporaba bisfosfonata, potencijalno mogle ublažiti infektivne komponente SAPHO-sindroma i poboljšati ishod pacijenata (15). Jedno istraživanje, koje je uključilo 21 pacijenta sa SAPHO-sindromom, otkrilo je pozitivne kulture koštanih lezija na *C. acnes* u dvije trećine pacijenata (19). Međutim, dok su neka istraživanja poduprla prisutnost *C. acnes* u koštanim lezijama pacijenata sa SAPHO-sindromom, druga nisu uspjela ponoviti ta opažanja (20). Nedosljednost u nalazima naglašava složenost proučavanja infektivnih agenasa u bolesti i potrebu za daljnjim istraživanjima kako bi se razjasnila uloga specifičnih bakterijskih patogena u razvoju i njihovom doprinosu bolesti.

HLA povezanost:

Do 30% slučajeva SAPHO-sindroma povezano je s prisutnošću gena humanog leukocitnog antigena HLA-B27 (8). Ovaj genetski marker može igrati ulogu u osjetljivosti na bolest i većem riziku za njen razvoj, međutim njegov značaj u etiologiji SAPHO-

sindroma varira među različitim istraživanjima. Dok su neka istraživanja izvijestila o snažnoj povezanosti između HLA-B27 pozitivnosti i SAPHO-sindroma, druga su pronašla manje dosljedne ili čak kontradiktorne rezultate. Čak su i varijante HLA-A26, HLA-B39 i HLA-B61 predložene su kao potencijalni genetski markeri, ali opet, njihovoj ulozi u patogenezi SAPHO-sindroma nedostaju dosljedni rezultati (9,12,21). Ova varijabilnost u rezultatima može proizaći iz razlika u metodologijama studija, demografiji pacijenata i genetskoj heterogenosti među populacijama. Unatoč varijabilnosti u rezultatima, prisutnost HLA-B27 u podskupini slučajeva SAPHO-sindroma ukazuje na moguću genetsku predispoziciju za bolest. Poznato je da HLA-B27 utječe na imunološke odgovore i prezentaciju antigena, a njegova uključenost u SAPHO-sindrom može odražavati neregulirane imunološke procese koji doprinose patogenezi bolesti. Dok osobe s HLA-B27 mogu imati povećanu osjetljivost na SAPHO-sindrom, drugi genetski čimbenici i čimbenici okoliša vjerojatno doprinose nastanku i napredovanju bolesti kod oboljelih osoba (8,11,16,22).

#### Autoupalni poremećaj:

U etiopatogenezu SAPHO-sindroma uključena je i disfunkcija imunološkog sustava. Međutim, više ga karakterizira autoupalni (neregulirani urođeni imunološki poremećaj) nego autoimuni poremećaj. U genetski osjetljivih pojedinaca, imunološki sustav može reagirati nenormalno na različite podražaje, uključujući infektivne uzročnike ili čimbenike okoliša, pokrećući kaskadu autoimunih procesa i upalnih odgovora. Takav disreguliran imunološki odgovor vodi u kronične upale i oštećenja tkiva, stoga su kod oboljelih osoba primijećene povišene razine serumskog IgG4 i raznih citokina, uključujući proupalne TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-18 i IL-23 (ukazuju na neregulirano upalno stanje), te protoupalni IL-10 (ukazuje na kompenzacijski mehanizam za suzbijanje pretjerane upale) (12,17,23). Također, povećana je i proizvodnja IL-1, što je obilježje raznih autoinflamatornih stanja, pa to implicira da je ovaj citokin važan u pokretanju upalne kaskade i koštane patologije opažene u SAPHO-sindromu (15). Upravo svi ti navedeni citokini igraju ključnu ulogu u pokretanju upalnog odgovora opaženog u SAPHO-sindromu. Također, istraživanja su ukazala na oslabljeno stvaranje p53 u SAPHO-sindromu. To je protein uključen u regulaciju staničnih odgovora na stres i upalu, što

može pridonijeti nereguliranim upalnim signalnim putevima, dodatno pogoršavajući upalni milje karakterističan za bolest (24). Nadalje, uključenost Th17 pomagačkih stanica (Th17 puta) pokazala se kao ključna u patogenezi SAPHO-sindroma. Disregulacija Th17 stanica, karakterizirana nenormalnom proizvodnjom IL-17 i drugih proupalnih citokina, pridonosi održavanju kronične upale i oštećenja tkiva kod pogođenih pacijenata (25). Ovakvi imunološki odgovori pridonose upalnim manifestacijama koje se vide u sindromu i dovode do kronične upale i oštećenja tkiva. Kronična upala u SAPHO-sindromu može se manifestirati u različitim tkivima, uključujući kosti, zglobove i kožu, što dovodi do karakterističnih simptoma kao što su sinovitis, osteitis, hiperostoza, akne i pustuloza. Kronična priroda upale s vremenom pogoršava oštećenje tkiva, pridonoseći progresivnoj prirodi bolesti (12).

Okolišni čimbenici:

Specifični okidači iz okoline još uvijek nisu identificirani i još se mnogo toga treba otkriti u vezi s njihovom točnom ulogom u patogenezi bolesti, ali se vjeruje da vanjski čimbenici mogu utjecati na genetske predispozicije za SAPHO-sindrom. Okidači iz okoline mogu biti infektivni agensi, prehrambeni čimbenici, životne navike i izloženost toksinima ili zagađivačima. Ti čimbenici imaju potencijal modulirati imunološke odgovore, pokrenuti upalne puteve i utjecati na osjetljivost na bolest kod genetski osjetljivih pojedinaca. Prehrana može utjecati na imunološku funkciju i upalne putove, potencijalno utječući na osjetljivost ili težinu bolesti kod osjetljivih osoba. Također, čimbenici životnog stila kao što su pušenje, stres ili razina tjelesne aktivnosti mogu modulirati imunološke odgovore i pridonijeti nastanku ili napredovanju bolesti. Zagađivači iz okoliša mogu poremetiti imunološku funkciju, potaknuti upalu ili pokrenuti autoimune reakcije, i tako povećati rizik od razvoja upalnih poremećaja poput SAPHO-sindroma. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razjasnila uloga utjecaja okoliša u razvoju bolesti (8,12,22).

Spolna i dobna razlika:

Veća prevalencija SAPHO-sindroma kod žena ukazuje na potencijalne hormonalne utjecaje na patogenezu bolesti. Hormonalne fluktuacije, osobito one povezane s

reproduktivnim fazama kao što je menopauza, mogu doprinijeti disregulaciji imunoloških odgovora i upalnim procesima, čime se povećava rizik od razvoja SAPHO-sindroma. Osim toga, estrogen, hormon koji prevladava u žena, uključen je u modulaciju imunološke funkcije i upalnih puteva, potencijalno utječući na osjetljivost na bolest. Prevladavanje SAPHO-sindroma u žena srednje dobi naglašava važnost čimbenika povezanih s dobi u nastanku i napredovanju bolesti. Srednja dob predstavlja razdoblje hormonalnih fluktuacija, imunološkog starenja i kumulativne izloženosti okolišu, a sve to može konvergirati i povećati osjetljivost na upalne poremećaje poput SAPHO-sindroma. Dok točne razloge za veću prevalenciju sindroma u žena i sklonost SAPHO-sindromu u srednjim godinama tek treba u potpunosti razjasniti, vjerojatno je da kombinacija hormonalnih, genetskih, autoimunih i sociokulturnih čimbenika pridonosi ovakvoj prevalenciji bolesti. Razumijevanje složenog međudjelovanja ovih čimbenika ključno je za razvoj ciljanih pristupa dijagnozi, liječenju i prevenciji prilagođenih specifičnim potrebama pogođenih pojedinaca, posebno žena u srednjoj dobi (8).

Zaključno, najvjerojatnija hipoteza o etiologiji SAPHO-sindroma je da je uzrokovan autoupalnim reakcijama, koje su potaknute nekim infektivnim agensom, u genetski predisponiranih osoba (22). Štoviše, sve se više prepoznaje da SAPHO-sindrom postoji u spektru s drugim autoupalnim poremećajima, uključujući spondiloartritis, kronični rekurentni multifokalni osteomijelitis (CRMO) i pustulozne dermatoze. Klinički preklapajuća reumatološka obilježja koja se dijele sa stanjima kao što su spondiloartritis i CRMO, kao i dermatološka obilježja koja podsjećaju na neutrofilne poremećaje kože, naglašavaju heterogenu prirodu SAPHO-sindroma i njegovu složenu povezanost sa srodnim upalnim stanjima (26). Iako je postignut znatan napredak u razumijevanju etiopatogeneze SAPHO-sindroma, mnogi aspekti ovog složenog poremećaja ostaju nepotpuno shvaćeni. Daljnja istraživanja međudjelovanja genetskih, infektivnih, imunoloških i okolišnih čimbenika, pogotovo molekularnih mehanizama na koje utječu geni identificirani kao povezani s nastankom SAPHO-sindroma, ključna su za razjašnjavanje mehanizama koji leže u osnovi SAPHO-sindroma i mogla bi nas približiti ciljanim terapijskim intervencijama i strategijama usmjerenim na ublažavanje upale i poboljšanje kliničkih ishoda za pogođene osobe.



### 4.3. Klinička slika

Primarne kliničke značajke SAPHO-sindroma povezane su s problemima s kostima i zglobovima, posebno nazvanim "koštano-zglobnim" manifestacijama. Ovi su simptomi ključni za sindrom i mogu se pojaviti čak i bez kožnih manifestacija, iako, više od 60% pacijenata sa SAPHO-sindromom ima i kožne manifestacije karakteristične za sindrom, zajedno s drugim mogućim simptomima (4,27).

Koštano-zglobne manifestacije SAPHO-sindroma:

SAPHO-sindrom se odlikuje nizom abnormalnosti kostiju i zglobova. Pacijenti se često prezentiraju sa simptomima kao što su bol, otekline i osjetljivost u zahvaćenim dijelovima tijela. Ovi simptomi mogu biti kronični, s povremenim epizodama egzacerbacije, a mogu se manifestirati ili lokaliziranim ili raširenim uzorkom na više zglobova i kostiju (28). Često, prijavljeni simptomi kostiju i zglobova u pacijenata sa SAPHO-sindromom uključuju:

**Sinovitis:** Uglavnom u smislu neerozivnog upalnog artritisa. Međutim, ponekad mogu biti prisutne i promjene kao što su periartikularna osteopenija, suženja zglobnog prostora i erozivne promjene na kostima, a sve su to komplikacije koje proizlaze iz upale sinovije i/ili kosti.

**Osteitis:** Ovo stanje obilježava bol i osjetljivost u kostima, što je uzrokovano upalom koja zahvaća kortikalni i/ili medularni dio kosti, a ponekad je popraćeno i vidljivim oticanjem.

**Hiperostoza:** Karakterizirana abnormalnim rastom kostiju, hiperostoza postaje očiglednija kasnije tijekom bolesti. Nastaje zbog proliferacije unutarnjeg (endostalnog) i vanjskog (periostalnog) sloja kosti. Kao posljedica takva zadebljanja koštanih trabekula i kortikalnih dijelova kosti može doći do sklerotičnih promjena i sužavanja medularnog kanala. Kada je prisutna upala, uz hiperostozu se mogu javiti i osteolitičke lezije.

**Aksijalni spondiloartritis:** Zahvaća sakroilijakalne zglobove i kralježnicu, ali uključuje i entezitis, što je upala na mjestima gdje se tetive i ligamenti pričvršćuju za kost. Ponekad se mogu pojaviti stanja slična difuznoj idiopatskoj skeletnoj hiperostozi (DISH – bolesti

kod koje dolazi do okoštavanja ligamenata kralježnice), koja se manifestiraju kao nerubni entezofiti.

Zahvaćenost kostiju i zglobova:

Prednja stijenka prsnog koša: Zahvaća 65-90% pacijenata i najviše se vidi u sternokostalnim i sternoklavikularnim zglobovima te kostoklavikularnom ligamentu. Ovo se područje smatra vrlo karakterističnim za sindrom, sa simptomima koji uključuju crvenilo, oteklinu i osjetljivost nakon pregleda.

Donja čeljust: Primjećeno osobito kod mladih žena, a uključuje simptome poput boli i značajne skleroze kostiju, što ukazuje na ozbiljno napredovanje bolesti.

Sakroilijakalni zglob i kralježnica: Zahvaća 32-52% pacijenata. Ta područja često pokazuju znakove osteitisa, a također mogu pokazivati sekundarni sinovitis.

Periferni zglobovi: Rjeđe zahvaćeni, sa zahvaćenošću opaženom u manje od 30% pacijenata. Obično su to veći zglobovi poput kukova, koljena i gležnjeva, a vrlo rijetko zglobovi gornjih ekstremiteta. Otok u tim područjima može biti značajan i može pritiskati obližnje strukture.

Koštano-zglobni simptomi često započinju s prednjom stijenkom prsnog koša, osobito sternoklavikularnim i prvim sternokostalnim zglobovima. Ove regije su najčešće zahvaćene, a karakterizirane su crvenilom kože, edemom, boli prilikom palpacije i hipertrofijom kostiju. Zahvaćenost ramena i malih zglobova također se javlja, ali u manjoj učestalosti (4,5,7–10,17,29–34).

Kožne manifestacije SAPHO-sindroma:

Kožne manifestacije u SAPHO-sindromu predstavljaju širok raspon dermatoloških problema, uglavnom povezanih s aknama i neutrofilnim dermatozama. U 70% pacijenata kožni simptomi se počnu pojavljivati unutar dvije godine od početka simptoma artritisa i osteitisa (35). Zanimljivo je da se pogoršanja kožnih i osteoartikularnih simptoma obično ne podudaraju, što sugerira različite okidače ili temeljne mehanizme koji pokreću mišićno-koštane i dermatološke manifestacije bolesti (36).

Palmoplantarna pustuloza (PPP) javlja se kao najčešća kožna manifestacija, zahvaćajući do 60% osoba s dermatološkim simptomima u SAPHO-sindromu. Ovo se stanje prepoznaje po žutim, sterilnim pustulama, koje se prvenstveno javljaju na dlanovima i tabanima, često pucaju i prirodno se ljušte te obično cijele bez ožiljaka, iako se često ponavljaju. Umjerene do teške nodulocistične akne također su značajan simptom, a pojavljuju se u oko 25% pacijenata, osobito muškaraca, i često rezultiraju ožiljcima. Ovaj oblik akni pretežno zahvaća lice, prsa i leđa, predstavlja ozbiljniju manifestaciju akni nego što se obično vidi u općoj populaciji i može pokazivati otpornost na standardne načine liječenja akni, što zahtijeva agresivnije strategije liječenja, uključujući korištenje sustavne terapije. Mogu se pojaviti i drugi sindromi folikularne okluzije kao što je hidradenitis suppurativa (2,9,37,38).

Rjeđe, pacijenti sa SAPHO-sindromom mogu doživjeti druge vrste neutrofilnih dermatoza poput subkornealne pustulozne dermatoze (poznata kao Sneddon-Wilkinsonova bolest), Sweetov sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatoza) i pyoderme gangrenosum. Ta stanja su rijetka, ali su ipak ključna za potpunu dijagnozu. Svako od ovih stanja predstavlja drugačiju manifestaciju osnovne imunološke disfunkcije SAPHO-sindroma, a često uključuju bolne, upalne lezije koje mogu dramatično utjecati na kvalitetu života pacijenta (9,37,39).

Kožne lezije poput PPP-a i teških akni su česte, a distribucija kožnih promjena uglavnom slijedi određeni obrazac: većina pacijenata razvije PPP, dok manji postotak razvije akne ili, još rjeđe, nema nikakvih promjena na koži (29). Tijek bolesti može biti pogoršan infekcijama i kroničnim stresom, što nas vraća na etiopatogenezu međudjelovanja između čimbenika okoliša i temeljnog upalnog procesa.

SAPHO-sindrom iznimno rijetko zahvaća unutarnje organe, ali ako ih ipak zahvati, pretežno su to meka tkiva koja okružuju zahvaćene kosti, što na poslijetku može voditi u komplikacije kao što su vazokonstrikcija, pleuritis, perikarditis, ascendentni aortitis i enteritis (4,8,40).

Ostale manifestacije i komorbiditeti:

Raznolik niz manifestacija i komorbiditeta izvan domene karakterističnih koštano-zglobnih i dermatoloških stanja i simptoma upućuje na složenost samog sindroma.

Bolesnici sa SAPHO-sindromom često imaju sistemske ili konstitucijske simptome, koji obično uključuju kronični umor i povremene vrućice. Ovi simptomi odražavaju sustavnu upalnu prirodu poremećaja i mogu značajno utjecati na ukupnu kvalitetu života i svakodnevno funkcioniranje bolesnika.

Zapažena je i značajna povezanost s upalnom bolesti crijeva (IBD) kod SAPHO-sindroma, koja pogađa približno 10% pacijenata (16). Crohnova bolest se javlja češće od ulceroznog kolitisa (4). Ova korelacija naglašava zajedničku patofiziološku vezu između SAPHO-sindroma i IBD-a, vjerojatno povezanu s temeljnom imunološkom disregulacijom. Odnos između SAPHO-sindroma i IBD-a naglašava potrebu za pažljivom procjenom gastrointestinalnih simptoma u bolesnika s dijagnozom SAPHO-sindroma (41).

Niz manje uobičajenih manifestacija dokumentiran je kroz prikaze slučajeva. To uključuje vensku trombozu, uglavnom u veni subklaviji, koja može komplicirati klinički tijek bolesti (9,42). Neurološke manifestacije kao što su hipertrofični pahimeningitis i išijas, vjerojatno su povezane sa zahvaćenošću mekog tkiva i kompresijom živaca (43). Uveitis i AA amiloidoza s oštećenjem bubrega rijetke su, ali značajne komplikacije koje naglašavaju mogućnost da SAPHO-sindrom utječe na više organskih sustava, što potencijalno može dovesti do ozbiljnih zdravstvenih posljedica (44).

Također su zabilježene abnormalnosti pleure, uključujući promjene u plućnom parenhimu i pleuri, što ukazuje na potencijalni respiratorni utjecaj sindroma (45).

Kod pacijenata sa SAPHO-sindromom također je dokumentirana i prisutnost komorbiditeta kao što su autoimune bolesti, metabolički sindrom i povećani rizik od kardiovaskularnih bolesti. Ovi komorbiditeti zahtijevaju sveobuhvatan pristup liječenju kako bi se riješili primarni simptomi SAPHO-sindroma i povezani zdravstveni problemi. Dodatno, postoji značajna prevalencija depresije među pacijentima, često pogoršana kozmetskim i funkcionalnim oštećenjima uzrokovanim dugotrajnim lezijama kože i bolovima u zglobovima. Ovaj aspekt mentalnog zdravlja ključan je u liječenju SAPHO-sindroma i naglašava potrebu za holističkim pristupom liječenju koji se bavi i fizičkim i psihičkim zdravljem (8,46).

Laboratorijski nalazi:

U SAPHO-sindromu, laboratorijski nalazi općenito otkrivaju nespecifične upalne promjene koje odražavaju temeljno stanje upale, ali nisu jednoznačno prisutne u svih bolesnika.

Upalni markeri: Uobičajeni laboratorijski pokazatelji u SAPHO-sindromu uključuju povišenu brzinu sedimentacije eritrocita i razine C-reaktivnog proteina (CRP). Ti su markeri pokazatelji aktivne upale u tijelu. Istraživanja su pokazala da oko 30% pacijenata ima povišenu brzinu sedimentacije eritrocita, dok nešto veći postotak, otprilike 53%, pokazuje povišene razine CRP-a. Ova povišenja, međutim, nisu dosljedna kod svih pacijenata, što ukazuje na varijabilnost u upalnom odgovoru među pacijentima zahvaćenima sindromom (5,47).

Broj krvnih stanica: Blaga leukocitoza (povećanje broja bijelih krvnih stanica) i trombocitoza (povećanje broja trombocita) drugi su nalazi koji mogu biti prisutni, uz blagu anemiju. Te hematološke promjene mogu pridonijeti kliničkoj slici upale i često se koriste za procjenu aktivnosti bolesti i odgovora na liječenje (47).

Razine imunoglobulina: U nekim slučajevima dolazi do povećanja specifičnih razina imunoglobulina, poput imunoglobulina A (IgA), što može sugerirati da imunološki sustav aktivno reagira na trenutni upalni proces. Međutim, ukupne razine imunoglobulina su obično normalne (17).

Autoantitijela: Pacijenti sa SAPHO-sindromom uglavnom imaju negativni reumatoidni faktor kao i anticiklička citrulinirana peptidna protutijela (anti-CCP). To su uobičajeni markeri koji se koriste u dijagnosticiranju reumatoidnog artritisa. Međutim, mali postotak pacijenata može biti pozitivan. Antinuklearna protutijela (ANA) pozitivna su u približno 15% pacijenata. Druga specifična autoantitijela poput antikardiolipina također mogu biti pozitivna u manjeg djela pacijenata (17,48).

Testiranje humanog leukocitnog antigena: Učestalost gena humanog leukocitnog antigena HLA-B27, često povezanog sa spondiloartropatijama, nije toliko velika u SAPHO-sindromu, za razliku od drugih sličnih stanja. Gen HLA-B27 pozitivan je u do 30% slučajeva, što je u skladu s varijabilnošću koja se vidi u drugim genetskim markerima povezanim sa sindromom (4,5).

Sveobuhvatna analiza autoantitijela: U širim testovima provedenim na skupinama SAPHO pacijenata, nalazi su pokazali različitu pozitivnost za različita autoantitijela, pri

čemu je ANA bila prisutna u značajnom postotku, a druga kao što su antitijela na tiroidnu peroksidazu, antitijela na parijetalne stanice želuca, antitijela na glatke mišiće i anti-Ro antitijela prisutna su u manjim postocima. To ukazuje na autoimunu komponentu sindroma koja se može preklapati s drugim autoimunim poremećajima (6). Ovi laboratorijski nalazi naglašavaju složen i raznolik imunološki odgovor u SAPHO-sindromu i važnost sveobuhvatnog dijagnostičkog pristupa koji uzima u obzir i kliničku sliku i detaljnu laboratorijsku analizu za učinkovito dijagnosticiranje i upravljanje stanjem. Profil svakog pacijenta može se razlikovati, što zahtijeva prilagođene strategije liječenja temeljene na kliničkim i laboratorijskim nalazima.

Radiološki nalazi:

Radiološki nalazi ključni su za dijagnozu i liječenje SAPHO-sindroma, jer najbolje prikazuju manifestacije bolesti. Međutim, mogu se značajno razlikovati među pacijentima (6).

U ranoj fazi bolesti, obične rendgenske snimke često ne pokazuju abnormalnosti unatoč pojavi simptoma. Međutim, kako SAPHO-sindrom napreduje, različiti radiografski znakovi postaju vidljivi, a to su (49,50):

Hiperostotske promjene: Zadebljanje periosta, kortikalnog dijela kosti i endoosta, što obično ukazuje na kontinuirani odgovor na upalu.

Sklerotične i osteolitičke lezije: Sklerotične lezije označuju novi rast kosti dok osteoliza predstavlja resorpciju kosti, što sve zajedno ukazuje na proces pregradnje kostiju.

Periostalne reakcije i osteoproliferacija: Pojavljuju se osobito oko mjesta gdje se tetive i ligamenti vežu za kosti, što dovodi do stvaranja entezofita ili koštanih izbočina, što je indikacija kroničnog entezitisa.

Kako bolest napreduje, gotovo svi pacijenti pokazuju ove promjene, ukazujući na kroničnu i progresivnu prirodu SAPHO-sindroma. Specifične promjene poput promjena povezanih s aksijalnim spondiloartritisom, uključujući osteitis i ankilozu, često zahvaćaju tijela kralježaka, što dovodi do potencijalnih strukturalnih slabosti (51).

Napredne tehnike snimanja ključne su za temeljitu procjenu bolesti, a to uključuje:

Kompjuterizirana tomografija (CT): Nudi detaljne prikaze struktura kostiju što je ključno za prepoznavanje opsega koštano-zglobnih manifestacija koje nisu vidljive na običnoj rendgenskoj snimci (49,52).

Magnetska rezonancija (MR): Posebno je korisna za otkrivanje ranog osteitisa i edema koštane srži, ali MR ne daje dobar prikaz struktura kostiju i mekog tkiva (53).

Scintigrafija kostiju: Učinkovito kod otkrivanja aktivne upale na više mjesta i može pokazati upalna zbivanja čak i u početnim stadijima bolesti. Često pokaže karakteristične obrasce poput "znaka bikove glave" povezane sa zahvaćenošću sternoklavikule (54–56).

Pozitronska emisijska tomografija (PET) i ultrazvuk: FDG-PET/CT izvrstan je u razlikovanju aktivnih od neaktivnih bolesnih stanja, dok je ultrazvuk praktičan za otkrivanje sinovitisa i entezitisa u pristupačnijim zglobovima (57–59).

Odabir tehnike snimanja trebao bi biti prilagođen specifičnom kliničkom slučaju, s posebnom pozornošću na kritična područja poput kralježnice zbog njene značajne uloge u ranom otkrivanju i planiranju liječenja (51). Ovaj ciljani pristup radiološkom „slikanju“ osigurava točnu dijagnozu, prati progresiju bolesti i optimizira terapijske strategije, a u konačnici i poboljšava ishode pacijenata sa SAPHO-sindromom.

Rezultati radioloških nalaza uvelike ovise o korištenoj metodi snimanja i o stadiju lezija, upale i bolesti. Posebnu pozornost treba posvetiti pregledu kralježnice, što može olakšati ranu dijagnozu i spriječiti neadekvatne biopsije i nepotrebne operacije. Štoviše, MR i CT mogu pružiti detaljne preglede složenih regija, kao što je sternoklavikularno područje, i ključni su u razlikovanju SAPHO-sindroma od drugih stanja poput neoplazmi (34,57).

Sve u svemu, integracija različitih modaliteta radioloških snimanja pruža sveobuhvatan pogled na utjecaj SAPHO-sindroma na koštani sustav, što poboljšava razumijevanje i liječenje SAPHO-sindroma, a time i osigurava bolju skrb i prognozu pacijenata sa SAPHO-sindromom.

#### **4.4. Dijagnostika**

Dijagnosticiranje SAPHO-sindroma je komplicirano zbog njegove, često, atipične prezentacije i kliničkih sličnosti s drugim poremećajima, što često odgađa postavljanje

točne dijagnoze. Zato, dijagnosticiranje SAPHO-sindroma zahtijeva sveobuhvatan pristup koji uključuje detaljnu kliničku procjenu, radiološke nalaze i pažljivo razmatranje ukupne kliničke slike pacijenta (6).

#### Klinički kriteriji:

Na SAPHO-sindrom treba posumnjati kod osoba koje pokazuju kombinaciju koštano-zglobnih i dermatoloških simptoma. Ključne kliničke značajke koje treba uzeti u obzir uključuju:

Upalni artritis i osteitis: Osobito kada zahvaća kritična područja kao što su prednji zid prsnog koša, sakroilijakalne zglobove ili kralježnicu.

Dermatološke karakteristike: Stanja poput teških akni, hidradenitis suppurativa ili neutrofilne dermatoze uz pojavljivanje zajedno sa simptomima kostiju trebaju pobuditi sumnju na SAPHO-sindrom.

Dijagnoza je temeljno klinička i dijagnoza isključenja, što znači da zahtijeva isključivanje drugih potencijalnih uzroka kao što su infekcije i maligne bolesti. Također, treba uzeti u obzir i isključiti klasične reumatološke bolesti kao što su reumatoidni artritis i psorijatični artritis (1,2,12).

#### Radiološki kriteriji:

Radiološki nalazi igraju ključnu ulogu u dijagnozi SAPHO-sindroma, osobito u prepoznavanju karakterističnih promjena u strukturi kostiju i isključivanju drugih stanja:

Rendgenska snimka: Rane rendgenske snimke mogu izgledati normalno, međutim, kako bolest napreduje, znakovi poput hiperostoze i osteitisa postaju vidljivi (15).

MR: Osobito je koristan za otkrivanje edema koštane srži i zahvaćenosti mekog tkiva koji nisu vidljivi na rendgenskoj snimci (60).

CT: Daje detaljne slike erozija kostiju i drugih strukturnih promjena.

Scintigrafija kostiju: Korisna je za prepoznavanje upale s povećanim unosom radionuklida. Ova metoda često otkriva "znak glave bika", koji ukazuje na zahvaćenost sternoklavikule (54,61,62).

#### Dijagnostički kriteriji:



Iako su predloženi različiti dijagnostički pristupi i kriteriji, nijedan nije univerzalno prihvaćen zbog heterogenosti sindroma. Ovi kriteriji obično zahtijevaju: Dokaze o koštano-zglobnoj zahvaćenosti, poput sinovitisa, hiperostoze i spondilodiscitisa.

Povezanost s kožnim bolestima, trenutna ili prošla povijest kožnih poremećaja povezanih sa sindromom.

Kriteriji koje je predložio Benhamou 1988. i Khanovi kriteriji iz 2003. među onima su koji se koriste za usmjeravanje dijagnoze, naglašavajući isključivanje infektivnih, neoplastičnih i drugih reumatskih uzroka (2,6,8).

Procjena pacijenta:

Sveobuhvatna procjena bolesnika ključna je za dijagnozu i uključuje:

Anamneza i fizikalni pregled: Naglasak je stavljen na simptome i znakove upalnog artritisa, kožnih bolesti i detaljnu obiteljsku anamnezu povezanih poremećaja.

Laboratorijski testovi: Nema specifičnih testova koji potvrđuju SAPHO-sindrom, ali markeri upale i genetski markeri poput HLA-B27 mogu pomoći u dijagnozi.

Slikovne studije: One su ključne u procjeni opsega zahvaćenosti kostiju, počevši s rendgenskom snimkom i potencijalno praćene detaljnijim MR ili CT-om, ovisno o početnim nalazima (61).

Varijabilnost u prezentaciji SAPHO-sindroma zahtijeva visok stupanj kliničke sumnje i detaljan dijagnostički postupak. Sveobuhvatni pristup osigurava da se SAPHO-sindrom dijagnosticira s visokim stupnjem pouzdanosti, što omogućuje prilagođene strategije liječenja koje se odnose na jedinstvene manifestacije sindroma kod svakog pacijenta.

#### **4.5. Diferencijalna dijagnostika**

Zbog preklapanja simptoma SAPHO-sindroma s raznim upalnim, infektivnim i neoplastičnim bolestima, a kako bi se izbjegla neprikladna liječenja i postupci, bitno je utvrditi i diferencijalnu dijagnozu SAPHO-sindroma. Također, s obzirom da je SAPHO-sindrom, zbog kompleksne kliničke slike, često dijagnoza isključenja, bitno je znati njegove diferencijalne dijagnoze i njih isključiti.

Infektivna i neoplastična stanja:

Osteomijelitis i spondilodiscitis: Ova stanja pokazuju simptome slične SAPHO-sindromu, kao što su lokalizirana bol u kostima i sustavni znakovi infekcije. Razlikovanje SAPHO-sindroma od tih stanja zahtijeva mikrobiološke testove za identifikaciju infektivnih agenasa, koji su odsutni u SAPHO-sindromu.

Tumori kostiju: Osteosarkom i metastatska bolest kostiju mogu oponašati bol u kostima i otekline koje se mogu vidjeti u SAPHO-sindromu. Tumori se općenito razlikuju od SAPHO-sindroma po radiološkim značajkama i histopatološkom nalazu, bitnom za identifikaciju malignih stanica (8,34,63).

Reumatološka i dermatološka stanja:

Sinovitis i sindromi povezani s aknama: Stanja kao što su acne conglobata i acne fulminans povezana su s artritismom i važna su u diferencijalnoj dijagnozi budući da dijele iste upalne značajke sa SAPHO-sindromom. Genetski i klinički prikazi povezanih sindroma kao što su PAPA i PASH također zahtijevaju razmatranje.

Pustuloza i dermatoze: Palmoplantarna pustuloza i pustulozna psorijaza često kompliciraju diferencijalnu dijagnozu svojim sličnim dermatološkim pojavama. Stanja poput Sneddon-Wilkinsonovog sindroma i pustuloznog artroosteitisa također su dermatološki poremećaji sa preklapajućim simptomima koji zahtijevaju pažljivu procjenu kako bi se razlikovali od SAPHO-sindroma (6,64,65).

Sistemske upalne i autoimune bolesti:

Reumatoidni artritis i upalna bolest crijeva (IBD): Ova stanja se također mogu manifestirati bolovima u zglobovima i dermatološkim simptomima sličnim SAPHO-sindromu. U diferencijalnoj dijagnozi pomaže prisutnost gastrointestinalnih simptoma kod IBD-a i obrazac zahvaćanja zglobova kod reumatoidnog artritisa (61).

Specifični koštano-zglobni poremećaji:

Hiperostoza i osteitis: Poremećaji poput kroničnog rekurentnog multifokalnog osteomijelitisa (CRMO) i drugih hiperostoznih stanja koja uključuju upalu kortikalnih i

medularnih dijelova kostiju moraju se razlikovati od SAPHO-sindroma. Obrazac zahvaćenosti, osobito u aksijalnom skeletu, ključan je čimbenik u dijagnozi (6).

Rijetka stanja i genetski poremećaji:

Stanja kao što je Majeedov sindrom, karakterizirana ranim početkom CRMO-a, naglašavaju potrebu za genetskim testiranjem i temeljitom obiteljskom anamnezom kako bi se identificirali nasljedni obrasci koji bi mogli utjecati na dijagnozu (66).

Svaka od ovih potencijalnih dijagnoza uključuje specifične kliničke procjene, radiološke tehnike, a ponekad i genetsko testiranje kako bi se učinkovito isključila druga stanja. Preklapanje simptoma kod ovih poremećaja zahtijeva sveobuhvatan pristup koji uključuje više specijalizacija i grana medicine kako bi se osigurala točna dijagnoza i odgovarajuće liječenje SAPHO-sindroma. Ovaj proces je ključan, ne samo za početak ispravnog liječenja, već i za sprječavanje krivog daljnjeg liječenja drugih potencijalno ozbiljnih stanja koja bi se mogla maskirati kao SAPHO-sindrom.

#### **4.6. Liječenje**

Za uspješno liječenje SAPHO-sindroma potreban je višestruki pristup zbog njegove složene prirode, koja obuhvaća i koštano-zglobne i kožne simptome. Strategije liječenja prvenstveno se izvode iz izvješća o slučajevima, kliničkog iskustva i mišljenja stručnjaka zbog nedostatka velikih, kontroliranih kliničkih ispitivanja.

Početno i simptomatsko liječenje:

NSAIDi i analgetici: Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) obično su prva linija liječenja za ublažavanje koštano-zglobne boli povezane sa SAPHO-sindromom. Iako su učinkoviti za neke, ne koriste svim pacijentima i općenito ne utječu na kožne manifestacije. Ako se simptomi ne povuku nakon korištenja najmanje dva različita nesteroidna protuupalna lijeka tijekom četiri tjedna, trebaju se razmotriti daljnji oblici liječenja (4,5,36).

Kortikosteroidi:

Oralni glukokortikoidi: Za brzo ublažavanje simptoma mogu se koristiti kratki ciklusi oralnih glukokortikoida, ali je njihova dugotrajna primjena ograničena zbog mogućih nuspojava (34).

Unutarzglobne injekcije kortikosteroida: Koriste se za lokalizirano ublažavanje simptoma. Pružaju značajno olakšanje, iako poboljšanje radioloških nalaza ne mora biti u korelaciji sa simptomatskim poboljšanjem (6,67).

Napredni terapijski postupci:

Antibiotici: S obzirom na povezanost s *Cutibacterium acnes*, koriste se antibiotici poput doksiciklina ili azitromicina. Osobito su učinkoviti kod pacijenata s aktivnim promjenama na koži, što ukazuje na upalnu ili imunološku reakciju, a ne na jednostavan infektivni proces. Također, pokazali su se korisni i oralni retinoidi (9,19,68–71).

Antireumatski lijekovi koji modificiraju bolest (DMARDi): Metotreksat i sulfasalazin koriste se kada bolesnici ne reagiraju adekvatno na NSAIDe. Ovi lijekovi su pokazali učinkovitost u suzbijanju zglobnih simptoma i posebno su korisni za one s uporno aktivnom bolesti i perifernim artritisom bez značajne simptomatologije aksijalnog skeleta (4,24,46,72).

Biološki lijekovi:

TNF-inhibitori: Lijekovi kao što su infliksimab, adalimumab i etanercept su korisni, posebno kod pacijenata otpornih na konvencionalno liječenje. Učinkoviti su u suzbijanju zglobnih simptoma i, u nekim slučajevima, stanja kože, a najbolji odgovor pokazuju kod pacijenata sa zahvaćenim aksijalnim skeletom (73).

Ostali biološki lijekovi: Liječenje usmjereno na IL-1, IL-17 i IL-23 dalo je obećavajuće rezultate u manjim istraživanjima, što ukazuje na njihovu potencijalnu korist u sveobuhvatnom liječenju SAPHO-sindroma (73–75).

Dugoročno i alternativno liječenje:

Bisfosfonati: Posebno su korisni zbog svojih protuupalnih učinaka na kosti. Lijekovi kao što su alendronat, pamidronat i zoledronska kiselina bili su učinkoviti u induciranju remisije, posebno u bolesnika sa značajnim zahvaćanjem kostiju (9,76–78).

Kirurške intervencije: Kirurški pristupi dolaze u obzir u teškim slučajevima, osobito kada postoji značajno strukturalno oštećenje ili iz kozmetičkih razloga. Postupci mogu uključivati dekortikaciju ili djelomičnu resekciju, ali oni su općenito rezervirani za slučajeve kada medicinsko liječenje ne uspije (33,79).

Prilagodba i suradnja u liječenju:

Individualna obrada i liječenje: Pristup se često mora prilagoditi kako bi se istodobno rješavale koštano-zglobne i kožne ili sustavne manifestacije. To može uključivati kombiniranje različitih terapijskih strategija za učinkovito ciljanje na različite aspekte sindroma.

Praćenje i prilagodba: Potrebna je konstantna prilagodba liječenja na temelju pacijentovog odgovora na terapiju i aktivnosti bolesti. Za pacijente koji postižu stabilnu remisiju ili nisku aktivnost bolesti, pokušava se postupno smanjivati dozu lijekova uz pomno praćenje kako bi se odmah kontrolirala potencijalna pogoršanja.

Interdisciplinarna suradnja: Učinkovito liječenje često zahtijeva suradnju između reumatologa, dermatologa i ponekad specijalista za zarazne bolesti kako bi se optimizirali ishodi i poboljšala kvaliteta života pacijenata sa SAPHO-sindromom.

Ovaj sveobuhvatni pristup naglašava važnost individualiziranih planova liječenja, redovitog praćenja i prilagodbi na temelju napredovanja bolesti i odgovora na terapiju. Kronična i relapsno-remisijska priroda SAPHO-sindroma zahtijeva fleksibilnu strategiju liječenja koja se može prilagoditi kako se klinička situacija razvija (61).

#### **4.7. Prognoza**

SAPHO-sindrom je primarno kronično stanje, koje se manifestira u obliku stabilnog kroničnog ili relapsno-remitentnog obrasca. Napredovanje bolesti i simptoma varira među pacijentima, a iako su teške komplikacije neuobičajene, određeni problemi poput erozivnog perifernog artritisa i razlika u duljini kostiju i udova ipak se mogu pojaviti. Jedno istraživanje primijetilo je da je nakon 12 godina praćenja 53% sudionika pokazalo novu koštano-zglobnu zahvaćenost na radiološkim nalazima. To sugerira da, iako bolest može biti aktivna i agresivna u početku, često se stabilizira s vremenom bez značajnog napredovanja (50).

Rizik od kroničnog tijeka SAPHO-sindroma povezan je s nekoliko čimbenika. Ti čimbenici su ženski spol, zahvaćenost prednje stijenke prsnog koša, prisutnost perifernog artritisa, kožne manifestacije i visoke razine upalnih markera u vrijeme dijagnoze. Svaki od ovih čimbenika može utjecati na tijek bolesti, pridonoseći lošijoj prognozi SAPHO-sindroma (27).

## **5. ZAHVALE**

Zahvaljujem se svom mentoru, prof. dr. sc. Porinu Periću, na pružanju prilike i pomoći za izradu ovog diplomskog rada. Također, hvala svima koji su mi olakšali i uljepšali ovih 6 godina studiranja.

## 6. LITERATURA

1. Benhamou CL, Chamot AM, Kahn MF. Synovitis-acne-pustulosis hyperostosis-osteomyelitis syndrome (SAPHO). A new syndrome among the spondyloarthropathies? *Clin Exp Rheumatol*. 1988.;6(2):109–12.
2. Kahn MF, Khan MA. The SAPHO syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol*. svibanj 1994.;8(2):333–62.
3. Ferguson PJ, Sandu M. Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep*. travanj 2012.;14(2):130–41.
4. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, Roux S, Palazzo E, Silbermann-Hoffman O, i ostali. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum*. prosinac 1999.;29(3):159–71.
5. Li C, Zuo Y, Wu N, Li L, Li F, Zhang W, i ostali. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis syndrome: a single centre study of a cohort of 164 patients. *Rheumatol Oxf Engl*. lipanj 2016.;55(6):1023–30.
6. Carneiro S, Sampaio-Barros PD. SAPHO syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. svibanj 2013.;39(2):401–18.
7. Condé K, Guelngar CO, Mohamed A, Adjibaye E, Cissé FA. Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis (SAPHO) Syndrome: Clinical and Therapeutic Aspects. *Cureus*. 13(9):e18332.
8. Przepiera-Będzak H, Brzosko M. SAPHO syndrome: pathogenesis, clinical presentation, imaging, comorbidities and treatment: a review. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol*. prosinac 2021.;38(6):937–42.
9. Aljuhani F, Tournadre A, Tatar Z, Couderc M, Mathieu S, Malochet-Guinamand S, i ostali. The SAPHO syndrome: a single-center study of 41 adult patients. *J Rheumatol*. veljača 2015.;42(2):329–34.
10. Resnick D, Jacobson JA, Chung CB, Kransdorf MJ, Pathria MN. Bone Island, Hyperostosis, and Periostitis. U: Resnick D, Jacobson JA, Chung CB, Kransdorf MJ, Pathria MN, urednici. *Resnick's Bone and Joint Imaging*. 4. izd. Elsevier; 2024. str. 820-823.



11. Orphanet: SAPHO syndrome [Internet]. [citirano 21. travanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/793>
12. Rukavina I. SAPHO syndrome: a review. *J Child Orthop.* veljača 2015.;9(1):19–27.
13. Burgemeister LT, Baeten DLP, Tas SW. Biologics for rare inflammatory diseases: TNF blockade in the SAPHO syndrome. *Neth J Med.* prosinac 2012.;70(10):444–9.
14. Sun Y, Li C, Zhu M, Zhang S, Cao Y, Yang Q, i ostali. Enhanced migration and adhesion of peripheral blood neutrophils from SAPHO patients revealed by RNA-Seq. *Orphanet J Rare Dis.* 08. kolovoz 2019.;14(1):192.
15. Berthelot JM, Corvec S, Hayem G. SAPHO, autophagy, IL-1, FoxO1, and *Propionibacterium (Cutibacterium) acnes*. *Joint Bone Spine.* ožujak 2018.;85(2):171–6.
16. Rose NR, Mackay IR, urednici. *The Autoimmune Diseases.* 4. izd. Amsterdam: Elsevier; 2006.
17. Hurtado-Nedelec M, Chollet-Martin S, Nicaise-Roland P, Grootenboer-Mignot S, Ruimy R, Meyer O, i ostali. Characterization of the immune response in the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome. *Rheumatol Oxf Engl.* kolovoz 2008.;47(8):1160–7.
18. Rozin AP. SAPHO syndrome: is a range of pathogen-associated rheumatic diseases extended? *Arthritis Res Ther.* 2009.;11(6):131.
19. Assmann G, Kueck O, Kirchhoff T, Rosenthal H, Voswinkel J, Pfreundschuh M, i ostali. Efficacy of antibiotic therapy for SAPHO syndrome is lost after its discontinuation: an interventional study. *Arthritis Res Ther.* 09. listopad 2009.;11(5):R140.
20. Colina M, Lo Monaco A, Khodeir M, Trotta F. *Propionibacterium acnes* and SAPHO syndrome: a case report and literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2007.;25(3):457–60.
21. Brandsen RE, Dekel S, Yaron M, Caspi D, Ophir J, Brenner S. SAPHO syndrome. *Dermatol Basel Switz.* 1993.;186(3):176–80.

22. Assmann G, Simon P. The SAPHO syndrome--are microbes involved? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* lipanj 2011.;25(3):423–34.
23. Wollheim FA. The SAPHO syndrome and genetics - discoveries in need of replication. *Curr Rheumatol Rev.* 2013.;9(1):8–10.
24. Assmann G, Wagner AD, Monika M, Pfoehler C, Pfreundschuh M, Tilgen W, i ostali. Single-nucleotide polymorphisms p53 G72C and Mdm2 T309G in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and SAPHO syndrome. *Rheumatol Int.* kolovoz 2010.;30(10):1273–6.
25. Firinu D, Barca MP, Lorrai MM, Perra S, Cabras S, Muggianu E, i ostali. TH17 cells are increased in the peripheral blood of patients with SAPHO syndrome. *Autoimmunity.* rujun 2014.;47(6):389–94.
26. Naik HB, Cowen EW. Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases. *Dermatol Clin.* srpanj 2013.;31(3):405–25.
27. Colina M, Trotta F. Clinical and radiological characteristics of SAPHO syndrome. *Curr Rheumatol Rev.* 2013.;9(1):22–7.
28. Cianci F, Zoli A, Gremese E, Ferraccioli G. Clinical heterogeneity of SAPHO syndrome: challenging diagnose and treatment. *Clin Rheumatol.* rujun 2017.;36(9):2151–8.
29. Przepiera-Bedzak H, Brzosko I, Fliciński J, Samborski W, Brzosko M. [SAPHO syndrome--clinical features]. *Pol Arch Med Wewn.* prosinac 2006.;116(6):1172–7.
30. Dihlmann W, Dihlmann SW. Acquired hyperostosis syndrome: spectrum of manifestations at the sternocostoclavicular region. Radiologic evaluation of 34 cases. *Clin Rheumatol.* rujun 1991.;10(3):250–63.
31. Mochizuki Y, Omura K, Hirai H, Kugimoto T, Osako T, Taguchi T. Chronic mandibular osteomyelitis with suspected underlying synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome: a case report. *J Inflamm Res.* 2012.;5:29–35.
32. Müller-Richter UDA, Roldán JC, Mörtl M, Behr M, Reichert TE, Driemel O. SAPHO syndrome with ankylosis of the temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg.* prosinac 2009.;38(12):1335–41.

33. Zemann W, Pau M, Feichtinger M, Ferra-Matschy B, Kaercher H. SAPHO syndrome with affection of the mandible: diagnosis, treatment, and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* veljača 2011.;111(2):190–5.
34. Kahn MF, Hayem F, Hayem G, Grossin M. Is diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible part of the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome? Analysis of seven cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* studeni 1994.;78(5):594–8.
35. Sonozaki H, Mitsui H, Miyanaga Y, Okitsu K, Igarashi M, Hayashi Y, i ostali. Clinical features of 53 cases with pustulotic arthro-osteitis. *Ann Rheum Dis.* prosinac 1981.;40(6):547–53.
36. Colina M, Govoni M, Orzincolo C, Trotta F. Clinical and radiologic evolution of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: a single center study of a cohort of 71 subjects. *Arthritis Rheum.* 15. lipanj 2009.;61(6):813–21.
37. Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME. The SAPHO syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* prosinac 2012.;42(3):254–65.
38. De Souza A, Solomon GE, Strober BE. SAPHO syndrome associated with hidradenitis suppurativa successfully treated with infliximab and methotrexate. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2011.;69(2):185–7.
39. Zuo RC, Schwartz DM, Lee CCR, Anadkat MJ, Cowen EW, Naik HB. Palmoplantar pustules and osteoarticular pain in a 42-year-old woman. *J Am Acad Dermatol.* ožujak 2015.;72(3):550–3.
40. Legoupil N, Révelon G, Allain J, Voisin MC, Rahmouni A, Chevalier X, i ostali. Iliac vein thrombosis complicating SAPHO syndrome: MRI and histologic features of soft tissue lesions. *Joint Bone Spine.* veljača 2001.;68(1):79–83.
41. Naves JE, Cabré E, Mañosa M, Grados D, Olivé A, Domènech E. A systematic review of SAPHO syndrome and inflammatory bowel disease association. *Dig Dis Sci.* kolovoz 2013.;58(8):2138–47.
42. Carranco-Medina TE, Hidalgo-Calleja C, Calero-Paniagua I, Sánchez-González MD, Quesada-Moreno A, Usategui-Martín R, i ostali. Thrombotic manifestations in SAPHO syndrome. Review of the literature. *Reumatol Clin.* 2015.;11(2):108–11.

43. Shiraishi W, Hayashi S, Iwanaga Y, Murai H, Yamamoto A, Kira J ichi. A case of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome presenting with hypertrophic pachymeningitis. *J Neurol Sci.* 15. veljača 2015.;349(1–2):229–31.
44. Correia CP, Martins A, Oliveira J, Andrade S, Almeida J. Systemic Amyloidosis with Renal Failure: A Challenging Diagnosis of SAPHO Syndrome. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2019.;6(4):001087.
45. Hasegawa S, Yabe H, Kaneko N, Watanabe E, Gono T, Terai C. Synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) Syndrome with Significant Bilateral Pleural Effusions. *Intern Med Tokyo Jpn.* 15. listopad 2017.;56(20):2779–83.
46. Przepiera-Będzak H, Brzosko M. Clinical symptoms, imaging, and treatment of SAPHO syndrome: a single-center study of 52 cases. *Pol Arch Intern Med.* 30. lipanj 2018.;128(6):396–9.
47. Przepiera-Będzak H, Fischer K, Brzosko M. Serum levels of angiogenic cytokines in psoriatic arthritis and SAPHO syndrome. *Pol Arch Med Wewn.* 2013.;123(6):297–302.
48. Cao Y, Li C, Xu W, Wu X, Sun X, Zhang W, i ostali. Spinal and sacroiliac involvement in SAPHO syndrome: A single center study of a cohort of 354 patients. *Semin Arthritis Rheum.* lipanj 2019.;48(6):990–6.
49. Depasquale R, Kumar N, Lalam RK, Tins BJ, Tyrrell PNM, Singh J, i ostali. SAPHO: What radiologists should know. *Clin Radiol.* ožujak 2012.;67(3):195–206.
50. Maugars Y, Berthelot JM, Ducloux JM, Prost A. SAPHO syndrome: a followup study of 19 cases with special emphasis on enthesitis involvement. *J Rheumatol.* studeni 1995.;22(11):2135–41.
51. Earwaker JWS, Cotten A. SAPHO: syndrome or concept? Imaging findings. *Skeletal Radiol.* lipanj 2003.;32(6):311–27.
52. Sallés M, Olivé A, Perez-Andres R, Holgado S, Mateo L, Riera E, i ostali. The SAPHO syndrome: a clinical and imaging study. *Clin Rheumatol.* veljača 2011.;30(2):245–9.
53. Ben Abdelghani K, Gzam Y, Fazaa A, Miladi S, Sellami M, Souabni L, i ostali. Non-radiographic axial spondyloarthritis in

Tunisia: main characteristics and detailed comparison with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol. travanj* 2021.;40(4):1361–7.

54. Pichler R, Weiglein K, Schmekal B, Sfetsos K, Maschek W. Bone scintigraphy using Tc-99m DPD and F18-FDG in a patient with SAPHO syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2003.;32(1):58–60.
55. Cao Y, Li C, Yang Q, Wu N, Xu P, Li Y, i ostali. Three patterns of osteoarticular involvement in SAPHO syndrome: a cluster analysis based on whole body bone scintigraphy of 157 patients. *Rheumatol Oxf Engl.* 01. lipanj 2019.;58(6):1047–55.
56. Freyschmidt J, Sternberg A. The bullhead sign: scintigraphic pattern of sternocostoclavicular hyperostosis and pustulotic arthroosteitis. *Eur Radiol.* 1998.;8(5):807–12.
57. Patel CN, Smith JT, Rankine JJ, Scarsbrook AF. F-18 FDG PET/CT can help differentiate SAPHO syndrome from suspected metastatic bone disease. *Clin Nucl Med. travanj* 2009.;34(4):254–7.
58. Sun X, Li C, Cao Y, Shi X, Li L, Zhang W, i ostali. F-18 FDG PET/CT in 26 patients with SAPHO syndrome: a new vision of clinical and bone scintigraphy correlation. *J Orthop Surg.* 22. svibanj 2018.;13(1):120.
59. Umeda M, Kawashiri SY, Nishino A, Koga T, Ichinose K, Michitsuji T, i ostali. Synovitis of sternoclavicular and peripheral joints can be detected by ultrasound in patients with SAPHO syndrome. *Mod Rheumatol.* rujun 2017.;27(5):881–5.
60. Zhang LH, Han SB, Song L, Gao S, Zhao Q, Deng XL, i ostali. Comparative analysis and differentiation between SAPHO syndrome and spondyloarthropathies using whole-spine MRI. *Clin Radiol. svibanj* 2021.;76(5):394.e9-394.e14.
61. SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) syndrome - UpToDate [Internet]. [citirano 21. travanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/sapho-synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis-syndrome>
62. Kohlfuerst S, Igerc I, Lind P. FDG PET helpful for diagnosing SAPHO syndrome. *Clin Nucl Med.* listopad 2003.;28(10):838–9.
63. Schilling F, Kessler S null. [SAPHO syndrome: clinico-rheumatologic and radiologic differentiation and classification of

a patient sample of 86 cases]. *Z Rheumatol.* veljača 2000.;59(1):1–28.

64. Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, Seidman CE, McEvoy MT. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc.* srpanj 1997.;72(7):611–5.
65. Braun-Falco M, Kovnerysty O, Lohse P, Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)--a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol.* ožujak 2012.;66(3):409–15.
66. Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK, Ochoa L, Leal SM, Pelet A, i ostali. Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). *J Med Genet.* srpanj 2005.;42(7):551–7.
67. Jung J, Molinger M, Kohn D, Schreiber M, Pfreundschuh M, Assmann G. Intra-articular glucocorticosteroid injection into sternocostoclavicular joints in patients with SAPHO syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* prosinac 2012.;42(3):266–70.
68. Firinu D, Garcia-Larsen V, Manconi PE, Del Giacco SR. SAPHO Syndrome: Current Developments and Approaches to Clinical Treatment. *Curr Rheumatol Rep.* lipanj 2016.;18(6):35.
69. Assmann G. New directions in management of SAPHO syndrome. *Curr Rheumatol Rev.* 2013.;9(1):1.
70. Olivieri I, Padula A, Palazzi C. Pharmacological management of SAPHO syndrome. *Expert Opin Investig Drugs.* listopad 2006.;15(10):1229–33.
71. Colina M, Trotta F. Antibiotics may be useful in the treatment of SAPHO syndrome. *Mod Rheumatol.* srpanj 2014.;24(4):697–8.
72. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, i ostali. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* lipanj 2017.;76(6):978–91.
73. Daoussis D, Konstantopoulou G, Kraniotis P, Sakkas L, Lioussis SN. Biologics in SAPHO syndrome: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* veljača 2019.;48(4):618–25.

74. Wendling D, Aubin F, Verhoeven F, Prati C. IL-23/Th17 targeted therapies in SAPHO syndrome. A case series. *Joint Bone Spine*. prosinac 2017.;84(6):733–5.
75. Wang L, Sun B, Li C. Clinical and Radiological Remission of Osteoarticular and Cutaneous Lesions in SAPHO Patients Treated With Secukinumab: A Case Series. *J Rheumatol*. lipanj 2021.;48(6):953–5.
76. Colina M, La Corte R, Trotta F. Sustained remission of SAPHO syndrome with pamidronate: a follow-up of fourteen cases and a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2009.;27(1):112–5.
77. Delattre E, Guillot X, Godfrin-Valnet M, Prati C, Wendling D. SAPHO syndrome treatment with intravenous pamidronate. Retrospective study of 22 patients. *Joint Bone Spine*. listopad 2014.;81(5):456–8.
78. Otto S, Troeltzsch M, Burian E, Mahaini S, Probst F, Pautke C, i ostali. Ibandronate treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: Pain relief and insight into pathogenesis. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. studeni 2015.;43(9):1837–42.
79. Takigawa T, Tanaka M, Nakahara S, Sugimoto Y, Ozaki T. SAPHO syndrome with rapidly progressing destructive spondylitis: two cases treated surgically. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc*. rujun 2008.;17 Suppl 2(Suppl 2):S331-337.

## **7. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 17.7.1999. godine u Zagrebu. Završila sam Osnovnu školu Ive Andrića, gdje sam za vrijeme pohađanja sudjelovala na županijskim natjecanjima iz biologije i prve pomoći, i X. Gimnaziju „Ivan Supek“, opći smjer, u Zagrebu, gdje sam za vrijeme pohađanja sudjelovala na županijskim natjecanjima iz biologije i latinskog jezika. Od svoje 4. do 15. godine bavila sam se show dance-om i sudjelovala na svjetskim i europskim natjecanjima. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2018. godine. Cijelo svoje školovanje završavala sam s odličnim ukupnim prosjekom (osnovna škola: 5.0, srednja škola: 4.8, medicinski fakultet: 4.5) i redovno završavala sve godine. Tijekom pohađanja srednje škole i studiranja radila sam studentski konobarski posao prodaje pića na koncertima. Raspoložem znanjem engleskog i talijanskog jezika. Moje područje interesa je primarna, ali i preventivna medicina, posebice pravilna prehrana, tjelovježba i zdravlje.